



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

O perigo das carnes vermelhas e processadas: vegetarianismo como prevenção primária do cancro colo-rectal

Beatriz Maia Dias

Abril'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

O perigo das carnes vermelhas e processadas: vegetarianismo como prevenção primária do cancro colo-rectal

Beatriz Maia Dias

Orientado por:

Dr.^a Natália Alves

Abril' 2017

Resumo

O cancro colo-rectal (CCR) é o terceiro cancro mais diagnosticado e a quarta causa oncológica responsável por mais mortes a nível mundial. Prevê-se que até 2030, as taxas de incidência e de mortalidade do CCR deverão aumentar em 60% para mais de 2,2 milhões de novos casos e 1,1 milhões de mortes, respetivamente. Urge, portanto, a necessidade de priorizar a prevenção primária do CCR.

A alimentação é o fator modificável com maior potencial nesta batalha, e estima-se que a correção dos padrões alimentares possa reduzir a incidência de CCR em 70% dos casos. Pode-se considerar uma dieta saudável aquela que é rica em fibra, vegetais, cereais integrais, alho e cálcio e por outro lado, pobre em bebidas alcoólicas, carne vermelha e carne processada.

Na literatura científica existem evidências suficientes para podermos afirmar que as carnes vermelhas e processadas constituem um perigo para a nossa saúde e potenciam o desenvolvimento de CCR, sendo que atualmente a carne processada é considerada um agente cancerígeno e a carne vermelha, um agente provavelmente cancerígeno. A Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciou em 2015, o risco de desenvolver CCR aumenta 18% por cada 50 gramas diárias de carne processada e, para o consumo de 100 gramas diárias de carne vermelha, o risco aumenta 17%. Deste modo, a OMS apela à redução do consumo de carne vermelha e à abstenção de carne processada.

Os mecanismos carcinogénicos pelos quais a carne aumenta o risco relativo de CCR ainda não estão claramente desvendados, mas são conhecidas várias substâncias envolvidas neste processo: ferro heme, compostos N-nitrosos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e aminas aromáticas heterocíclicas.

Partindo do princípio que a carne é prejudicial para a saúde, seria expectável observar uma menor incidência de CCR em populações vegetarianas. De facto, são vários os estudos epidemiológicos que têm documentado benefícios importantes e mensuráveis das dietas vegetarianas não só a nível do CCR como também na redução da prevalência de outras doenças oncológicas, obesidade, doenças cardiovasculares, dislipidemias, hipertensão, diabetes e aumento da longevidade.

Será o vegetarianismo uma estratégia necessária para otimizar a prevenção primária do CCR?

À medida que o vegetarianismo está em crescimento em Portugal e no resto do Mundo, a visão sobre o consumo de carne encontra-se em transição e o papel futuro da carne na nossa sociedade será influenciado não só por fatores relacionados com a saúde, como também por fatores económicos e ambientais.

Palavras-chave: Carne vermelha; Carne processada; Cancro colo-rectal; Dieta vegetariana; Vegetarianismo; Meta-análise; Mecanismos de carcinogénese da carne.

“O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.”

Abstract:

Colorectal cancer (CCR) is the third most diagnosed cancer and the fourth oncological cause responsible for more deaths worldwide. By 2030, the colorectal cancer incidence and mortality rate are expected to increase by 60% to more than 2.2 million new cases and 1.1 million deaths, respectively. There is, therefore, a need to prioritize primary prevention of colorectal cancer.

Diet is the modifiable factor with the greatest potential in this battle, and it's estimated that correcting eating patterns can reduce the incidence of cancer in 70% of cases. We can consider a healthy diet that is rich in fiber, vegetables, whole grains, garlic and calcium and by the other hand, low in alcoholic beverages, red meat and processed meat.

There is sufficient evidence in the scientific database to be able to affirm that red and processed meat constitute a danger to our health and can potentiate the development of CCR, that's way processed meat is currently considered a carcinogen and red meat is a probable carcinogen. The World Health Organization announced in 2015, an 18% increase in the risk of developing CCR for every 50 grams of daily processed meat consumed and for the daily consumption of 100 grams of red meat, the risk increases by 17%. For this reason, the population is encouraged to reduce the consumption of red meat and the total abstention of processed meat.

The carcinogenic mechanisms by which meat increases the relative risk of CCR are not yet clearly unraveled, but several substances are known to be involved in this process: the iron heme group, the N-nitroso compounds, the polycyclic aromatic hydrocarbons and the heterocyclic aromatic amines.

Assuming that meat is harmful to health, it would be expected to observe a lower incidence of CCR in vegetarian populations. In fact, several epidemiological studies have documented important and measurable benefits of vegetarian diets not only at the CCR level but also in reducing the prevalence of other oncological diseases, obesity, cardiovascular diseases, dyslipidemias, hypertension, diabetes and increased longevity.

Is vegetarianism a necessary strategy to optimize primary CCR prevention?

As vegetarianism is growing in Portugal and in the rest of the world, the view of meat consumption is in transition and the future role of meat in our society will be influenced not only by health-related factors but also by economic and environmental factors.

Keywords: Red meat; Processed meat; Colorectal cancer; Vegetarian diet; Vegetarianism; Meta-analysis; Mechanisms of meat carcinogenesis.

“The final work expresses the opinion of the author and not of the FML”

Índice

Resumo.....	1
Abstract.....	2
Lista de Abreviaturas.....	3
Introdução.....	4
Objetivos do trabalho.....	6
Métodos de pesquisa	7
Relação entre consumo de carne vermelha e/ou processada e o cancro colo-rectal.....	8
Mecanismos de carcinogénese da carne.....	12
Incidência do cancro colo-rectal em populações vegetarianas.....	16
Conclusão.....	20
Bibliografia	22
Anexos.....	26

Lista de abreviaturas

- ABs - Ácidos biliares secundários
- AHS-II- Adventist Health II
- AHC - Aminas heterocíclicas
- AICR - American Institute for Cancer Research
- BaP - Benzo(a)pireno
- CCR- Cancro colo-rectal
- CUP - Continuous Update Project
- CNN - Compostos N-nitrosos
- DGS – Direção Geral de Saúde
- EPIC - European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
- HAP - Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
- IARC- International Agency for Research on Cancer
- IC- Intervalo de confiança
- LCS-MIC - Netherlands Cohort Study Meat Investigation Cohort
- NIH-AARP - National Institutes of Health/American Association of Retired Persons
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- RR- Risco relativo
- WCRF- World Cancer Research Fund

Introdução

O cancro colo-rectal (CCR) é uma prioridade indesmentível. É o terceiro cancro mais diagnosticado e a quarta causa oncológica responsável por mais mortes a nível mundial ^[1]. O relatório da Globocan^[2] reportou 1,4 milhões de novos casos e 694 000 mortes em 2012 (ver anexos, Figura 1). Descriminaram ainda, uma taxa de incidência mais elevada nos países desenvolvidos (12.1%) e uma taxa de incidência menor (7.8%) nos países em vias de desenvolvimento (ver anexos, Figura 2 e 3).

Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS) ^[3], Portugal registou em 2010 uma taxa bruta de incidência de 47,6 casos por cada 100,000 habitantes para o cancro do cólon. Esta incidência revelou-se ser maior no sexo masculino (57,1%) face ao sexo feminino (42,3%). Para o cancro rectal a taxa bruta de incidência registada foi de 22,7%, observando-se também uma prevalência maior no sexo masculino (ver anexos, tabela 1).

Relativamente à mortalidade, no ano 2014, a DGS comunicou uma taxa de 25,8% para o cancro do cólon e 10,3% para o cancro do reto e da junção retossigmóide (ver anexos, tabelas 2 e 3).

Prevê-se que até 2030, as taxas de incidência e de mortalidade do CCR deverão aumentar em 60% para mais de 2,2 milhões de novos casos e 1,1 milhões de mortes, respetivamente ^[1]. Face a estes dados epidemiológicos da International Agency for Research on Cancer (IARC) e a American Cancer Society, torna-se imperativo priorizar a prevenção primária do CCR.

Existem vários fatores de risco para o CCR. Os fatores não-

modificáveis como a história familiar de CCR, antecedentes pessoais de pólipos adenomatosos, doenças inflamatórias do intestino (Doença de Crohn e Colite Ulcerosa), idade superior a 40 anos e risco genético (5 a 10% de todos os CCR são reconhecidamente consequência de condições hereditárias) ^[4].

Contudo, pensa-se que estes fatores não-modificáveis apenas contribuam com uma pequena proporção no padrão global da incidência do CCR.

Por outro lado, temos o peso dos fatores modificáveis onde os hábitos alimentares tomam o protagonismo: pensa-se que a correção dos mesmos poderia reduzir a incidência de CCR em 70% dos casos ^[4]. Já em 1981, Doll e Peto estimaram que 90% das mortes por CCR seriam atribuíveis à dieta ^[5].

Está demonstrado que a dieta protagoniza um papel importante no desenvolvimento do CCR. À medida que países em transição como a China, Rússia e Brasil adotam um estilo de vida e uma alimentação cada vez mais ocidental, isto é uma dieta rica em gordura e carne vermelha/processada, porém pobre em vegetais e fruta, a incidência e a taxa de mortalidade do CCR continuam a aumentar. Por outro lado, nos países com um índice de desenvolvimento maior como os EUA, Austrália, Nova Zelândia e países da Europa ocidental, a incidência e a taxa de mortalidade estabilizaram, mas mantêm-se entre as mais altas a nível mundial ^[6].

Para além dos hábitos alimentares, temos também como fatores modificáveis o nível de atividade física, a obesidade, os hábitos tabágicos e alcoólicos ^[4].

Nos últimos 40 anos, tem-se assistido a um aumento do número de

artigos científicos sobre a dieta vegetariana e paralelamente estudos que têm como objeto de estudo a relação da incidência do CCR com a carne vermelha e/ou processada.

Através de uma análise sistemática dos estudos publicados nas últimas duas décadas, concluiu-se que existem evidências suficientes a sustentar uma relação concordante entre a carne processada e ou/ vermelha e um aumento do risco relativo do CCR.

Em 2007, a World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) emitiu o Second Expert Report onde recomenda um conjunto de medidas a fim de prevenir o CCR, entre elas evitar por completo o consumo de carne processada e reduzir o consumo de carne vermelha. Aconselha, ainda, uma dieta rica em fibra, vegetais, fruta e cereais integrais ^[7].

Mais recentemente, em 2015, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reforçou o perigo das carnes vermelhas e processadas, alertando a população para a carcinogénese destes alimentos com fundamento na avaliação mais complexa da literatura médica e científica alguma vez conduzida no que diz respeito à investigação do CCR. Reuniram-se vinte e dois especialistas na IARC em outubro de 2015 e concluíram que as carnes processadas - carnes fumadas, curadas, salgadas ou às quais foram acrescentados conservantes- constituem agentes cancerígenos e categorizam-se no grupo 1, a mesma categoria do tabaco, do álcool, do amianto e do arsénico por exemplo. A carne vermelha, por sua vez, classifica-se no grupo 2A como agente provavelmente cancerígeno ^[8].

As organizações internacionais atribuem um maior peso aos estudos longitudinais, particularmente aos estudos coorte prospetivos, aquando a elaboração das recomendações de saúde atuais. Não obstante, os estudos experimentais em roedores ajudam a estabelecer uma causa-efeito e expõem os mecanismos carcinogénicos pelos quais a carne aumenta o risco relativo de CCR. São várias as substâncias patogénicas até agora conhecidas, destacando-se o grupo heme do ferro, os compostos N-nitrosos, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e as aminas aromáticas heterocíclicas.

Partindo do pressuposto que a carne é prejudicial para a saúde seria expectável observar uma menor incidência de CCR em populações vegetarianas quando comparadas com a incidência de CCR na população em geral. E de facto, são vários os estudos epidemiológicos que têm documentado benefícios importantes e mensuráveis das dietas vegetarianas não só a nível do CCR como também na redução da prevalência de outras doenças oncológicas, obesidade, doença cardiovascular, dislipidemias, hipertensão, diabetes e aumento da longevidade ^[11].

No entanto, as conclusões destes estudos não são lineares. Os benefícios encontrados na literatura científica relativamente à dieta vegetariana não devem ser vistos à luz de alguns alimentos ou nutrientes isoladamente, mas como o resultado de uma presença constante, diversificada e sinérgica de vários produtos de origem vegetal, bem como pela presença provável de uma associação a outros fatores da esfera do indivíduo vegetariano que contribuem positivamente para um estilo de vida saudável, como a prática de exercício

físico, índice de massa corporal dentro dos valores recomendados, baixo perímetro abdominal, ausência de hábitos tóxicos, entre outros^[9]. Todos estes fatores constituem viés que influenciam os resultados, condicionando a atribuição do benefício isolado ao nulo consumo de carne na prevenção do CCR.

Não se sabe ao certo quantos vegetarianos há no mundo, no entanto as estimativas apontam para um número crescente a cada ano. Estima-se que o vegetarianismo também esteja em crescimento em Portugal. Em 2007, o mais recente levantamento promovido pelo Centro Vegetariano dá conta que em Portugal existiam cerca de 30 mil vegetarianos ^[10].

A destacar positivamente, em 2015, a DGS publicou o manual: Linhas de Orientação para uma Alimentação Vegetariana Saudável ^[11] com o objetivo de dar a conhecer um modelo de consumo alimentar saudável junto da população em geral assim como criar condições para que em Portugal os profissionais de saúde possam aceder a informação que lhes permita ser mais conhecedores e competentes numa área em franca expansão.

Outro importante marco na história do vegetarianismo em Portugal integra a aprovação pelo parlamento português no dia 3 de março de 2017, a lei que prevê a inclusão de uma opção vegetariana, isto é, a presença de pelo menos um prato que não contenha quaisquer produtos de origem animal em todas as cantinas públicas, das escolas aos hospitais, passando pelos estabelecimentos prisionais, lares, autarquias e os vários serviços da administração pública.

Por fim, assumindo toda a informação científica já disponível é fulcral interpretar a dieta como um interveniente significativo na prevenção primária do CCR, especialmente por parte dos profissionais de saúde. Não educar a população em prol de uma medicina preventiva constitui uma falha no nosso papel enquanto médicos.

Atualmente, continuamos a apostar mais na prevenção secundária, a nível de rastreios do CCR por colonoscopia, quando investir numa prevenção primária iria não só beneficiar o doente, mas também o sistema nacional de saúde.

Objetivo do trabalho

Este artigo de revisão à literatura atual visa apresentar e defender duas hipóteses. Em primeiro lugar, as carnes vermelhas e processadas aumentam o risco de desenvolver CCR. E em segundo lugar, as populações vegetarianas têm uma incidência menor de CCR. Para isso sumariza-se a relação entre o CCR e o consumo de carne vermelha e/ou processada, os potenciais mecanismos de carcinogénese associados, a incidência de CCR em populações vegetarianas e as recomendações atuais de saúde.

Métodos de pesquisa

Realizou-se uma revisão sistemática de artigos publicados até março de 2017 na base científica – Pubmed - em inglês, português e/ou espanhol. Usou-se as palavras-chave: “carne vermelha”, “carne processada”, “cancro colo-rectal”, “meta-análise”, “mecanismos de carcinogénese” e “incidência de CCR em populações vegetarianas”. A lista de referências dos

estudos identificados foi também tida em conta para a realização deste artigo.

Relação entre consumo de carne vermelha/ processada e cancro colo-rectal

A relação entre a carne vermelha e/ou processada e o risco de CCR tem vindo a ser analisada ao longo das últimas décadas e tem-se vindo a acumular fortes evidências epidemiológicas.

Na maioria dos estudos, a carne vermelha abrange carne de vaca, vitela, porco, leitão, carneiro, cordeiro, cabra, cabrito ou veado. A carne vermelha inclui toda a carne fresca que não foi sujeita a nenhum tratamento para além do habitual método de conservação – resfriamento/congelamento.

A carne processada refere-se a todos os tipos de carne que tenham sido transformadas com o objetivo de intensificar o sabor ou aumentar o período de conservação, seja pela salmoura, secagem, fermentação ou defumação. São exemplo de carne processada as salsichas, o bacon, o fiambre, o salame, o chouriço, presuntos ou a carne seca, mas também a carne enlatada e os molhos e preparados à base de carne.

Para cada estudo, normalmente, realiza-se uma análise dose-resposta em que se avalia o risco de CCR associado para uma determinada quantidade de carne e uma outra análise em que se compara o maior consumo versus o menor consumo de carne vermelha/processada e o risco de CCR.

Estes estudos, naturalmente, servem de base para o trabalho e consequentemente para as sucessivas conclusões/recomendações que têm vindo a ser feitas pelas diversas organizações internacionais de saúde.

Em 2007, a WCRF/AICR publicou o Second Expert Report: “Food, Nutrition Physical Activity and the Prevention of Cancer: a global perspective”^[7]. Este relatório reflete a extensa revisão literária realizada por um painel de vinte especialistas com o apoio de observadores das Nações Unidas e de outras organizações internacionais durante cinco anos.

Concluiu-se que existem evidências suficientemente convincentes entre um elevado consumo de carne vermelha/processada e um aumento do risco do CCR, pelo o qual recomendam um aporte menor a 500g semanais de carne vermelha e pouca ou nenhuma quantidade de carne processada.

Desde o Second Expert Report, a WCRF/AICR iniciou o Continuous Update Project (CUP) com a colaboração do Imperial College London com o objetivo de rever os estudos publicados desde 2006 que relacionam o CCR com a comida, nutrição e atividade física. Entre 2015 a 2017 o CUP irá formalmente rever e atualizar as recomendações do Second Expert Report.

Entretanto em 2015, a IARC veio reforçar e enfatizar estas recomendações de 2007 com base em novos dados.

A IARC faz parte da OMS e a sua missão passa por três objetivos: coordenar e conduzir a investigação das causas de cancro no Homem; identificar os mecanismos da carcinogénese; e desenvolver estratégias científicas para o controle das doenças oncológicas.

O Programa de Monografia do IARC tem como objetivo identificar e estudar potenciais causas ambientais de cancro em humanos. Até à data mais de

900 agentes foram reconhecidos e pormenorizadamente analisados.

Em outubro de 2015, vinte e dois especialistas de dez países diferentes reuniram-se na IARC e formaram o Working Group. Estes analisaram 800 estudos epidemiológicos cujo objeto de estudo compreendia a relação entre o consumo de carne vermelha e/ou processada e a incidência do CCR.

O Working Group encontrou uma relação positiva entre o maior consumo versus o menor consumo de carne vermelha e o risco de CCR em 7 estudos coorte e em 7 caso-controle^[8].

Relativamente à carne vermelha, entre os vários estudos epidemiológicos analisados destaca-se o estudo European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) que envolveu 478040 indivíduos naturais de dez países europeus diferentes, os quais foram acompanhados durante um período de 4,8 anos. Registou-se 1329 casos de CCR. Relativamente a este estudo, Norat T., Bingham S., Ferrari P. *et al* determinaram, em 2005, um risco RR de CCR de 1.35 (95% IC= 0.96-1.88) comparando o maior consumo (>160g/dia) versus o menor consumo (<20g/dia). E para cada 100 g de carne vermelha um RR de 1.25 (95% Intervalo de confiança (IC) = 1.09-1.41) e um RR de 1.55 (95% IC= 1.19-2.02) para 100g carne processada^[12].

Destaca-se também o estudo Swedish Mammography Cohort^[13], o qual seguiu 61 433 mulheres dentro da faixa etária 40-75 anos entre 1987 e 1990. Durante os 13,9 anos de acompanhamento detetaram 389 casos de cancro do cólon e 230 casos de cancro rectal.

E por último, o estudo coorte conduzido na Austrália^[14] com 37 112 participantes recrutados entre 1990 e 1994. Durante um período de follow-up de 9 anos, identificaram 283 casos de cancro do cólon e 169 casos de cancro rectal.

Para a carne processada o Working Group verificou uma relação positiva com o CCR em 12 estudos coorte e 6 estudos caso-controle^[8]. Destes destacam-se o estudo europeu EPIC e o estudo japonês^[15] que acompanhou desde 1992 a 2000, 13 894 homens e 16 327 mulheres. E por último, os estudos norte-americanos: o Nurses' Health Study que examinou 87 108 mulheres entre 1980-2010, o Health Professionals Follow-up Study que seguiu 47 389 homens durante 1986-2010^[16], o estudo Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort^[17] que abrangeu 148 610 adultos acompanhados desde 1993 até 2001, onde foram identificados 1667 casos de CCR e por último o estudo National Institutes of Health-American Association of Retired Persons (NIH-AARP) Diet and Health Study^[18].

As conclusões finais do Working Group serão publicadas no volume 114 de Monografia do IARC, ainda não disponível no site da OMS. Este volume irá abordar detalhadamente a carne vermelha e processada como agentes possíveis na carcinogénese das neoplasias no ser humano.

Porém, a IARC avançou com uma publicação na revista científica *The Lancet Oncology* a 26 outubro de 2015^[8] que revela o sumário do trabalho elaborado pelo Working Group. Concluíram que a carne processada constitui um agente carcinogénico e classifica-se no grupo 1, a mesma

categoria que o tabaco. Por sua vez, a carne vermelha classifica-se no grupo A2 como agente provavelmente carcinogénico.

Existem várias meta-análises ^[19-25] que expõem de uma forma clara e resumida as evidências presentes na atual literatura relativamente ao tema carne vermelha e/ou processada e o risco de desenvolver CCR. As meta-análises da tabela 4 (ver anexos) resumem-nos as conclusões até à data alcançadas.

Em 2002, Norat *et al* ^[19] publicaram uma meta-análise que inclui 14 estudos coorte prospetivos e 34 estudos caso-controle. Para o maior consumo de carne vermelha verificou-se um RR de 1.35 (95% IC= 1.21-1.51) e para a carne processada, um RR de 1.31 (95%IC= 1.13-1.51). Na análise dose-resposta registou-se um aumento de 24% (RR 1.24, 95%IC: 1.08-1.41) para cada 120g diários de carne vermelha e um aumento de 36% (RR 1.36, 95% IC= 1.15-1.61) para cada 30g diários de carne processada. O consumo de carne total não foi estatisticamente associado a um aumento de risco de CCR. Hipoteticamente, Norat *et al* afirmam que se restringíssemos o consumo de carne vermelha para 70g semanais, tal redução poderia levar a uma diminuição 7 a 24% do risco de CCR, o que potencialmente evitaria 22000 novos casos na América do Norte, 21000 na Europa, 7000 na Ásia e 6000 na América do Sul.

Em 2006, Larsson & Wolk ^[20] publicaram uma meta-análise que abrange 15 estudos coorte prospetivos relativamente à carne vermelha e 14 estudos prospetivos para a carne processada. Na análise maior consumo vs menor consumo concluíram um RR de CCR de 1.28 (95% IC= 1.15-1.42) para

a carne vermelha e um RR de 1.20 (95% IC= 1.11-1.31) para a carne processada. Na análise dose-resposta, para cada 120g diários de carne vermelha, obteve-se um RR de 1.28 (95% IC= 1.18-1.39) e para cada 30g diários de carne processada um RR de 1.09 (95% IC = 1.05-1.13). O consumo de carne vermelha e processada foi positivamente associada a um maior risco de cancro do cólon e cancro rectal, apesar que a associação entre a carne vermelha e o cancro rectal demonstrou ser mais forte.

Em 2009, Huxley *et al* ^[21] analisaram 26 estudos coorte prospetivos. Para a carne vermelha, observou-se um RR de 1.21 (95% IC= 1.13-1.29) na análise maior consumo vs. menos consumo e para a carne processada verificaram um RR de 1.19 (95% IC= 1.12-1.27).

Ainda nesse ano, Smolinska e Paluszkievicz^[22] publicaram uma meta-análise de 10 estudos coorte e 12 casos-controle. Determinaram um aumento de 21% do risco de cancro do cólon (RR 1.21, 95% IC= 1.07-1.37) para uma dose diária de 50g de carne vermelha, mas sem alterações para o cancro rectal.

Contudo, para um consumo de carne vermelha mais frequente que uma vez por dia verificava-se um RR de 1.37 (95% IC= 1.09-1.71) para o cancro do cólon e um RR de 1.43 (95% IC= 1.24-1.64) para o cancro rectal.

Em 2011, Chan D.S. *et al* ^[24] publicaram uma meta-análise que englobou 19 estudos coorte prospetivos, 2 estudos caso-controle e 3 estudos caso-controle “nested”. Deste, doze estudos eram norte-americanos, o EPIC que envolve dez países europeus, dois estudos da Finlândia, da Holanda e do Japão cada. Um estudo da Austrália, um

do Canadá, um da Suécia, um da China e um de Singapura com participantes chineses.

Na análise maior consumo vs. o menor consumo para a carne vermelha e processada verificou-se um aumento de 22% do RR de CCR (RR 1.22, 95% IC= 1.11-1.34). Quando analisadas separadamente, para a carne vermelha obteve-se um RR de 1.10 (95% IC =1.00-1.21) o qual não se pode considerar estatisticamente significativo e para a carne processada verificou-se um RR de 1.17 (95% IC = 1.09-1.25).

Na análise dose-resposta para a carne vermelha e processada registou-se um aumento de 14% de RR de CCR (RR 1.14, 95% IC = 1.04-1.24) por cada 100g diárias e quando estudadas individualmente, averiguou-se um aumento de 17% do RR do CCR (RR 1.17; 95% IC = 1.05-1.31) para a carne vermelha e para a carne processada um aumento de 18% (RR 1.8; 95% IC = 1.10-1.28).

Embora não se trate de uma relação dose-resposta estritamente linear, verificou-se que quanto maior fosse o aporte de carne vermelha/processada, maior o risco de CCR até aproximadamente 140g diários, valor em que a curva atinge o plateau (ver anexos, Figura 4).

Em 2013, Johnson *et al* [23] avaliaram 10907 casos de CCR de 14 estudos diferentes e concluíram uma significativa correlação positiva entre o consumo de carne vermelha – 5 porções por semana- e o risco de CCR (RR=1.13, 95% CI: 1.09–1.16).

Mais recentemente, em 2015, Alexander *et al* atualizaram a sua meta-análise prévia de 2011[25] e reportaram dados de 27 estudos coorte prospectivos.

Concluíram um fraco aumento do RR, 11%, (RR 1.11, 95% IC= 1.03-1.19) entre o consumo de carne vermelha e o CCR [26].

Existem várias limitações nestas meta-análises. A mais evidente é que englobam diversos estudos, cada um com amostras e métodos de análise diferentes, o que culmina numa heterogeneidade de resultados. Outra limitação é a falta de unanimidade nos conceitos de carne vermelha e carne processada entre os estudos. E por último, torna-se difícil determinar a verdadeira influência de um só alimento sobre o aumento do risco de CCR pois este faz parte de uma dieta que engloba muitos mais alimentos, tornando-se difícil avaliar o risco individual da carne vermelha ou da carne processada.

Apesar de determinarem diferentes riscos relativos, em todas as meta-análises neste artigo apresentadas, demonstrou-se um aumento estatisticamente significativo do risco de CCR associado ao consumo de carne vermelha/processada.

A relação entre os vários subtipos de carne e os respetivos riscos de CCR a que estão associados, ainda não está bem estabelecida dado ao limitado número de estudos que avalia especificamente cada subtipo de carne e a respetiva incidência de CCR. Os poucos resultados disponíveis na literatura científica e as respetivas conclusões parecem divergir entre os diferentes estudos. Essa heterogeneidade é traduzida na tabela 5 (ver anexos).

Mecanismos de carcinogênese da carne

A relação do CCR com a carne vermelha e a carne processada foi já identificada, e encontra-se relativamente bem esclarecida. No entanto, os mecanismos que estão subjacentes aos efeitos cancerígenos das mesmas ainda não estão claramente desvendados.

Existem várias teorias sobre a carcinogênese da carne das quais participam os seguintes fatores: o ferro do grupo heme da carne vermelha, os compostos N-nitrosos, as aminas heterocíclicas, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, os ácidos gordos polisaturados, os ácidos biliares, o ácido siálico não-humano e agentes infecciosos.

▪ Ferro heme

O ferro disponível nos alimentos poderá ser do tipo heme e não heme. Em produtos de origem animal, 40% do ferro presente é do tipo heme, e 60% é não heme, já os alimentos de origem vegetal apenas contêm ferro não heme. O ferro heme é absorvido entre 15 a 35% no trato gastrointestinal, já o ferro não heme apresenta uma absorção inferior, entre 2 a 20% ^[11].

Em 2011, Corpet *et al* ^[27] colocaram a hipótese de que existiria algum componente tóxico presente na carne vermelha e ausente na carne branca. Sugeriram, então, que o ferro do grupo heme presente na carne vermelha poderia constituir esse elemento tóxico e protagonizar um papel major na carcinogênese do CCR, de tal modo que explicaria o porquê da carne vermelha estar associada a um maior risco de CCR comparativamente à carne branca ^[28]. Esta hipótese foi baseada na meta-análise epidemiológica de Bastide *et al* de 2011, que determinou uma associação

positiva entre o ferro dietético e o aumento de risco de CCR. ^[29]

Corpet *et al* ^[27] demonstraram a existência de uma relação dose-resposta positiva entre o aporte de ferro heme proveniente da dieta e a promoção de CCR: em ratos alimentados com chouriço de sangue observou-se um maior número de tumores comparativamente com ratos alimentados com bife de vaca.

Verificou-se ainda, uma promoção tumoral semelhante entre ratos alimentados com bife de vaca versus ratos sujeitos a uma dieta com uma dose equivalente de hemoglobina. O mesmo já não se observou para ratos nutridos com ferro inorgânico (citrato de férrico). Estes resultados suportam a hipótese de que o ferro dietético presente na carne vermelha possa participar no processo da carcinogênese da mesma.

Corpet *et al* ^[27] exploraram ainda os mecanismos pelos quais o ferro heme poderia promover o desenvolvimento de CCR: a via da peroxidação lipídica associada maioritariamente à carne vermelha fresca e a via dos componentes-N-nitrosos que explica particularmente o risco associado à carne processada, curada com nitritos. Propuseram um terceiro mecanismo - um efeito direto do heme nas células do cólon- porém, com pouco suporte dos estudos efetuados em células *in vitro*.

Estes autores também especularam que o cálcio ao se ligar ao ferro heme, suprimiria a sua toxicidade.

▪ Compostos N-nitrosos

Laboratorialmente comprovou-se que os compostos N-nitrosos (CNN) são mutagénicos e potencialmente carcinogénicos em animais. São agentes alquilantes, ou seja, reagem com o ADN

das células. Existem dois grandes subgrupos de CNN: as N-nitrosaminas e as N-nitrosamidas. De acordo com a IARC, ambas pertencem ao grupo 2A de substâncias provavelmente cancerígenas. Podem ter origem exógena como endógena.

Exogenamente, os CNN são formados durante a cura da carne a partir do uso de óxidos de nitrogênio (nitritos e nitratos), aminas ou amidas. Ou seja, estão presentes em carnes processadas como o fiambre, bacon, salsichas e chouriço [30].

Existem alguns aditivos aprovados em diversos países como o nitrito de potássio (E249), nitrato de potássio (E252), nitrito de sódio (E250) e nitrato de sódio (E251) que apesar de conterem substâncias do grupo 2A, são considerados insubstituíveis para a prevenção do crescimento da bactéria *Clostridium botulinum* nas carnes. [31]

O ácido ascórbico (vitamina C) e o alfa-tocoferol (vitamina E) podem inibir a produção de nitrosaminas durante o processo de cura das carnes [30].

Cerca de 45-75% do total de CNN a que o ser humano está exposto resulta da produção endógena de precursores nitrosáveis [32]. Endogenamente os CNN podem ser produzidos depois do consumo de carne vermelha e/ou processada. Formam-se através de 3 vias: no estômago, pela transformação de nitrito em ácido nitroso, um agente nitrosante; pela flora bacteriana do cólon; ou mediada pelas células do cólon através da NO-sintetase que catalisa as espécies nitrosantes em óxido nítrico [33].

Os CNN também podem resultar da nitroação das aminas e amidas. Estas resultam da descarboxilação dos

aminoácidos pelas bactérias do cólon e na presença de um agente nitrosante podem formar CNN.

Por último, verificou-se uma quantidade elevada de CNN em amostras de fezes de voluntários que consumiam com maior regularidade carne vermelha/processada, demonstrando-se uma relação dose-resposta consistente. [34]

Pensa-se que o ferro heme, presente na carne vermelha e processada, possa também estimular a produção endógena de CCN [33].

▪ **Aminas Heterocíclicas e Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos**

Tanto as aminas heterocíclicas (AHC) como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) demonstraram induzir mutações a nível celular em vários estudos experimentais [33].

Os HAP são substâncias tóxicas que resultam da combustão incompleta de compostos orgânicos. Existem várias fontes de exposição, entre elas, o consumo de comida ou água contaminada, a inalação de fumo de cigarro, os gases de escape dos automóveis e a contaminação do ar em ambiente ocupacional. A alimentação constitui a maior fonte de HAP para os não-fumadores. Estes agentes cancerígenos resultam da pirólise da carne [35]. Formam-se quando a carne é exposta diretamente na chama, como quando é assada no churrasco ou cozinhada a altas temperaturas. Estão presentes também nas carnes fumadas [8].

O benzo(a)pireno (BaP), o HAP mais bem estudado, passou a pertencer em 2012 ao grupo 1 de substâncias cancerígenas para os humanos, segundo

a IARC. A carne e os seus produtos representam 19% do aporte total de BaP proveniente da dieta ^[33].

Kazerouni *et al* ^[36] e, mais tarde Gunter ^[37], apontaram para a hipótese de que apenas as carnes grelhadas/de churrasco constituem a maior fonte de BaP, enquanto as carnes cozinhadas no forno não estão associadas a um maior risco cancerígeno. Concluíram assim, que o método como se cozinha a carne determina o risco de CCR e não a carne per se.

Relativamente às AHC a IARC classificou oito delas no grupo 2B como substâncias possivelmente cancerígenas para o humano e uma no grupo 2A como substância provavelmente cancerígena para o Homem. As mais abundantes na carne cozinhada são a 2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) e a 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) ^[38] ambas pertencentes ao grupo 2B. Os níveis de ambas presentes na carne de frango ou peixe demonstraram ser iguais ou até mesmo menores quando comparadas com a carne de vaca ou porco, cozinhadas através do mesmo método. ^[39]

Mais estudos *a posteriori* são necessários para estabelecer uma maior evidência entre o consumo de AHC e o aumento do risco de CCR.

No entanto, considera-se prudente a formulação de guidelines específicas que orientem a população sobre quais as melhores formas para cozinhar carne. Também a considerar, é o desencorajamento de comer carnes bem passadas ou sujeitas a temperaturas elevadas por longos períodos de tempo.

▪ Gordura animal, ácidos gordos polinsaturados e ácidos biliosos

Existem várias hipóteses que tentam explicar a associação de um maior risco de CCR com uma dieta rica em gordura, nomeadamente em gordura animal como se caracteriza a dieta rica em carne vermelha e/ou processada.

O mecanismo de maior evidência envolve os ácidos biliosos. O consumo de gordura animal estimula a secreção de ácidos biliosos no intestino, que por sua vez atuam como agentes agressivos para a mucosa do cólon, levando à apoptose celular e à proliferação da mucosa intestinal. Os ácidos biliares secundários (ABs), isto é, aqueles que resultam da metabolização dos ácidos biliares primários pela flora bacteriana intestinal, especialmente os hidrofóbicos, promovem a formação de nitrogénio e de espécies reativas de oxigénio ^[30]. A exposição crónica de ABs, frequente nas dietas ocidentais, favorece um microambiente de inflamação crónica propício à carcinogénese.

Outro mecanismo pelo qual se pode associar a dieta rica em gordura animal e um aumento do risco de CCR é a presença de ácidos gordos livres no lúmen do cólon, mais especificamente os ácidos gordos polinsaturados ómega-6 presentes na carne vermelha, precursores de mediadores inflamatórios ^[30].

Por último, pensa-se que a dieta com alto teor de gordura animal ao promover obesidade e, por sua vez, ao aumentar a resistência periférica à insulina cria um *status* que favorece o crescimento tumoral, assim como outras doenças.

▪ Ácido siálico não humano

Os ácidos siálicos são monossacarídeos presentes na superfície

das células e provêm da dieta, especialmente da carne vermelha. Níveis elevados são detetados em certos tipos de neoplasias. Na presença de determinadas bactérias comensais podem formar-se autoanticorpos contra os ácidos siálicos presentes nos tecidos humanos. A inflamação originária da xenosialitis, causada pela interação antigénio-autoanticorpo, promove a progressão tumoral.^[40]

▪ Agentes infecciosos

Ainda existe pouca evidência para corroborar a hipótese de que os agentes infecciosos possam contribuir para a carcinogénese do CCR. Kostic AD *et al*^[41] observaram uma presença maior de *Fusobacterium* spp. em adenomas e carcinomas do cólon quando comparando com sujeitos saudáveis. Concluíram também que a espécie *Fusobacterium nucleatum* pode promover a progressão tumoral através do recrutamento de células imunes tumor-infiltrativas, gerando-se um microambiente pro-inflamatório favorável ao desenvolvimento de CCR.

Incidência do cancro colo-rectal em populações vegetarianas

O termo “dieta vegetariana” é conhecido desde os tempos da Grécia Clássica. Um dos mais famosos precursores da alimentação vegetariana na Europa foi Pitágoras de Samos, que no século VI a.C., fundou uma comunidade de matemáticos místicos onde se defendia a proibição de comer animais pois consideravam-nos seres com direito de viver em comunhão com a humanidade.

Em Portugal, durante o início do século XX, fundou-se o primeiro movimento a favor da alimentação vegetariana - a Sociedade Vegetariana de Portugal.

Uma dieta vegetariana caracteriza-se pela abstenção do consumo de carne, seja ela carne vermelha, branca ou carne de peixe. Constitui um padrão de consumo alimentar que utiliza predominantemente produtos de origem vegetal e pode ou não incluir ovos ou laticínios. Os cereais, hortícolas, fruta, leguminosas, frutos gordos e sementes são denominadores comuns aos vários tipos de dietas vegetarianas.

Segundo a DGS, a alimentação vegetariana pode classificar-se em: Ovolactovegetariana – exclui carne e pescado, porém permite ovos e laticínios; Lactovegetariana – exclui carne, pescado e ovos, mas permite laticínios; Ovovegetariana – exclui carne, pescado e laticínios, contudo permite ovos; E por fim a dieta vegetariana estrita e vegana – exclui todos os alimentos de origem animal.

Contudo, na maioria dos estudos uma dieta vegetariana “pura” define-se como uma dieta com consumo de carne

menor que uma vez por mês. Uma dieta semi-vegetariana caracteriza-se pelo baixo consumo de carne o que corresponde a mais que uma vez por mês, mas menos que uma vez por semana. Uma dieta pesco-vegetariana é determinada pelo consumo de peixe mais que uma vez por mês. E por último, entende-se por dieta não-vegetariana aquela em que há consumo de carne mais que uma vez por semana.

Na literatura encontramos alguns estudos coorte prospetivos que analisam especificamente a incidência do CCR em vegetarianos: o estudo Oxford Vegetarian, o estudo EPIC-Oxford, o estudo Adventist Health II (AHS-II), o Netherlands Cohort Study Meat Investigation Cohort (NLCS-MIC) e o National Institutes of Health/American Association of Retired Persons (NIH-AARP) Diet and Health Study.

Estes estudos intencionalmente analisaram uma grande amostra de vegetarianos, 686 629 indivíduos no total, e os resultados mostraram-se consistentes concluindo um menor risco de CCR em populações vegetarianas.

O estudo AHS-II^[42] é um estudo norte-americano que seguiu 96354 homens e mulheres da igreja adventista dia sétimo dia durante 7,3 anos. Durante este período de tempo foram registados 380 casos de cancro do cólon e 110 de cancro rectal. Caracterizaram quatro tipos de dietas vegetarianas- vegan, lacto-ovo-vegetariana, pesco-vegetariana e semi-vegetariana. O risco relativo de CCR de todos os padrões vegetarianos combinados versus a dieta não-vegetariana revelou uma diminuição do risco de 22% (RR 78%, 95% IC=0.64-0.95). Em particular, os pesco-vegetarianos apresentaram um RR de CCR muito mais baixo relativamente aos

não-vegetarianos, registrando uma diminuição de 43% (RR 0.57; 95% IC= 0.40-0.82).

O estudo holandês NLCS-MIC^[9] envolveu 10 210 pessoas recrutadas em 1986. Depois de 20,3 anos de follow-up registou-se 307 casos de cancro do cólon e 92 casos de cancro rectal.

O estudo inglês Oxford Vegetarian Study recrutou entre 1980 e 1984, 11 140 homens e mulheres e o estudo coorte EPIC-Oxford recrutou entre 1993 e 1999, 65 411 indivíduos britânicos. Ambos os estudos realizaram um follow-up até dezembro de 2010^[43].

O estudo NIH-AARP Diet and Healthy Study^[44] recrutou entre 1995 e 1996, norte-americanos com 50-69 anos de idade, num total de 340 148 homens e 227 021 mulheres. Depois de 5 anos de seguimento mais de 4000 casos de CCR foram registados.

Segundo a meta-análise de Godos J. et al^[45] recentemente publicada em outubro de 2016, um risco menor de CCR está associado a dietas semi-vegetarianas (RR = 0.86, 95% CI = 0.79-0.94) e a dietas pesco-vegetarianas (RR = 0.67, 95% CI= 0.53, 0.83) quando estas são comparadas com dietas não-vegetarianas.

Porém, verificaram uma diminuição do risco de CCR não significativa quando comparando as dietas vegetarianas com as não-vegetarianas (RR=0.88, 95% CI= 0.74-1.05), sugerindo que a exclusão completa de proteína de origem animal não está associada a maiores benefícios para a saúde do Homem. A análise de subgrupos segundo a localização do cancro, isto é, cólon ou reto, não demonstrou diferenças entre os riscos de CCR.

Já em 2007, Béliveau R e Gingras D.^[46] afirmaram que o CCR poderia ser prevenido em cerca de 75% dos casos se aumentássemos a ingestão de alimentos de origem vegetal.

Portugal também realizou um estudo^[47], em 2011, com 151 casos de carcinoma do reto e 102 casos de carcinoma do cólon selecionados entre os pacientes do Instituto Português de Oncologia e comparou-se com 879 controlos na comunidade. Concluiu-se que uma dieta (designada “saúdável”) baseada no consumo elevado de laticínios, cereais integrais, frutas e vegetais, e baixo consumo de vinho estava associada a um menor risco de CCR. Observou-se ainda que os doentes com baixo consumo de leite e alimentos que contêm fibra dietética tinham um RR para o cancro do cólon de 2,07 (95% CI: 1.04-4.14) quando comparados com os indivíduos com dieta “saúdável”. Por último, identificou-se um terceiro tipo de dieta, denominada “ocidental”, caracterizada por alto consumo de carne vermelha/processada, cereais refinados, açúcar e doces, batatas e bebidas alcoólicas, e baixa ingestão de cereais integrais e sopa de legumes, demonstrou ter um RR de 2,35 (95% CI: 1.19-4.64) de cancro do cólon, quando comparado com a dieta “saúdável”. As estimativas de RR para o cancro de reto foram 3,12 e 1,41, respetivamente.

Não obstante, convém salientar que explorar a relação entre a alimentação e o cancro é bastante desafiante, isto porque existem viés, fatores que influenciam os resultados destes estudos e que podem contribuir também para uma diminuição do risco de CCR. São fatores particularmente relacionados com um estilo de vida saúdável, como a ausência de hábitos tabágicos, alcoólicos, nível apropriado

de atividade física e índice de massa corporal dentro dos valores de referência. De uma maneira geral, julga-se que os vegetarianos possuam um estilo de vida mais saudável do que o resto da população.

Para além disso, os próprios estudos têm as suas limitações. Em primeiro lugar, o número de estudos que analisa o papel da dieta vegetariana e o risco de CCR é bastante reduzido. Em segundo lugar, existem diferenças entre as populações estudadas. Por exemplo, o estudo AHS-2, um estudo de grande peso nas evidências alcançadas, possui como amostra de estudo um grupo de indivíduos cujas crenças religiosas influenciam as escolhas de estilo de vida e, portanto, não se sabe até que ponto se pode replicar os mesmos resultados na população em geral. Em terceiro lugar, a maioria dos estudos não abrangeu a hipótese de haver possíveis alterações dietéticas a nível de cada indivíduo ao longo do tempo. E por último, as dietas vegetarianas podem diferir entre si quanto às proporções dos alimentos no geral como a fruta e os vegetais e as proteínas podem ser provenientes de diferentes fontes dietéticas.

De modo que, é aconselhável a realização de futuros estudos que tenham como objetivo correlacionar cada subtipo da dieta vegetariana e o respetivo risco de CCR.

Para além da redução do risco de CCR, pensa-se também que estas dietas poderão trazer outros benefícios para a saúde. Dinu M et al ^[48] recentemente publicaram uma meta-análise em 2016 que explora múltiplos aspetos da saúde em populações vegetarianas e veganas. Concluíram, que existe um significativo efeito protetor nos indivíduos com dietas vegetarianas: têm menos 25% de risco de

incidência e/ou mortalidade de doença cardíaca isquémica e menos 8% de risco de incidência de cancro total. Já a dieta vegana conferiu um risco significativamente reduzido (menos 15%) de incidência de cancro total.

Outros fatores

Existem outros fatores alimentares e não alimentares presentes na vida de um indivíduo vegetariano que podem contribuir para os benefícios a nível da saúde.

Sabe-se que as dietas vegetarianas são ricas em fibra, magnésio, fitoquímicos, antioxidantes, vitaminas C e E, Fe³⁺, ácido fólico e n-6 PUFA. Por outro lado, têm baixo teor de colesterol, triglicéridos, ácidos gordos saturados, sódio, Fe²⁺, zinco, vitamina A, B12 e D, e n-3 PUFA ^[49].

Segundo a WCRF e o AICR os seguintes fatores alimentares e não-alimentares diminuem o risco de CCR: atividade física, fibra, alho, leite e cálcio. Enquanto os fatores que aumentam o risco são a carne vermelha e a carne processada, bebidas alcoólicas, gordura corporal e abdominal e a altura atingida na idade adulta ^[27].

A descoberta de novas substâncias fitoquímicas presentes nos produtos de origem vegetal, com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, capazes de proteger as células (nomeadamente carotenoides, flavonoides, isoflavonas, fitoesteróis, lignanas), aumentou o interesse pelo consumo de vegetais, em particular fruta e hortícolas.

Segundo a DGS, a evidência aponta não só para a importância do consumo regular de produtos de origem vegetal, como para o facto de uma

alimentação exclusivamente baseada nestes produtos ser igualmente ou até mais protetora para a saúde humana. Sabemos também, que hoje em dia, uma alimentação exclusivamente vegetariana, quando bem planeada, pode preencher todas as necessidades nutricionais de um ser humano e pode ser adaptada a todas as fases do ciclo de vida, incluindo a gravidez, lactação, infância, adolescência e em idosos ou até atletas, podendo inclusive ser úteis na prevenção e tratamento de certas doenças crônicas.

Por fim, é importante ressaltar que seguir uma dieta vegetariana não implica, per se, melhor saúde. Mais e melhor saúde depende da escolha de um estilo de vida saudável, onde a alimentação é apenas uma de diversas escolhas.

Conclusão

A alimentação é protagonista na prevenção primária de várias doenças, entre as quais o CCR. Os hábitos dietéticos merecem destaque uma vez que são fatores de risco modificáveis e, portanto, são suscetíveis de serem corrigidos. Felizmente, 70% dos casos e mortes resultantes do CCR podem ser prevenidos através da adoção de hábitos alimentares saudáveis ^[4].

Hoje em dia observa-se uma preocupação crescente por parte do consumidor em obter informação sobre o valor nutricional dos alimentos e o reflexo que têm na sua saúde. Por isso mesmo, a procura por uma alimentação mais saudável tem vindo a crescer nos últimos tempos.

Ter um padrão alimentar saudável que contribua para um risco reduzido de desenvolver CCR, segundo a WCRF e o AICR, passa por ser uma dieta rica em fibra, vegetais e fruta (>600g diários), cereais integrais, alho, leite e cálcio. E por outro lado, pobre em bebidas alcoólicas, carne vermelha (<500g semanais) e se possível nenhuma carne processada ^[7].

Segundo o Instituto Nacional de Estatística, os portugueses em 2015 consumiam em média 305g de carne diárias o que equivale a dois bifes médios por dia. Estes valores estão muito acima da quantidade recomendável semanal.

O perigo das carnes vermelhas e processadas tem vindo a ser abordado na literatura há mais de 30 anos. As evidências científicas são consistentes e alertam-nos para o potencial cancerígeno destes alimentos. Apesar de determinarem diferentes riscos relativos, todas as meta-análises mencionadas

neste artigo, demonstraram um aumento estatisticamente significativo, embora modesto (20 a 30%), do risco de desenvolver CCR associado ao consumo de carne vermelha/processada.

A correlação é de tal modo coesa que em 2015 a OMS alertou a população que por cada 50 gramas de carne processada ingeridas diariamente, o risco de desenvolver CCR aumenta 18% e que por cada 100 gramas de carne vermelha diárias, o risco aumenta 17%. Face a esta evidência, a OMS reforçou mais uma vez as recomendações da WCRF de 2007, onde sugerem a restrição absoluta de carnes processadas e a redução do consumo das carnes vermelhas.

Será o vegetarianismo uma estratégia importante para otimizar a prevenção primária do CCR?

De facto, vários estudos epidemiológicos documentaram uma incidência menor de CCR nas populações vegetarianas ^[11]. Tal vai de encontro ao pressuposto que a carne é prejudicial para a saúde, logo é expectável observar uma incidência menor de CCR nestas populações quando comparadas com a incidência de CCR na população em geral.

Resumindo, e cumprindo o objetivo deste artigo de revisão, duas hipóteses foram apresentadas e comprovadas: primeiramente, as carnes vermelhas e processadas aumentam o risco de desenvolver CCR. E em segundo lugar, populações vegetarianas apresentam uma incidência menor de CCR.

Finalizando, torna-se importante refletir sobre qual será o papel das carnes vermelhas e processadas na nossa sociedade. Por enquanto, é incerto e será certamente influenciado por fatores

relacionados com a saúde, a economia e o ambiente. Incontestavelmente, a visão sobre o consumo de carnes está atualmente em transição, paralelamente com a visão sobre as dietas vegetarianas.

Referências Bibliográficas

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality, 2016.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5): E359–86.
3. Portugal:Doenças Oncológicas em Números – 2015 Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. DGS, fevereiro 2016.
4. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and risk factors. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 2009; 22:191- 197.
5. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66:1991-308.
6. Center MM, Jemal A, Smith RA, et al. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:366–78
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
8. Bouvard V., Loomis D., Guyton KZ et al. on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group.Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Oncology Lancet*. October 2015; Volume 16, No. 16, p1599–1600, December 2015.
9. Gilsing, A.M.J et al. Vegetarianism, low meat consumption and the risk of colorectal cancer in a populaion based ohort study. *Sci. Rep.* 5, 13484. 2015
10. Portugal: 30 000 Vegetarianos. Centro Vegetariano. 2007. Disponível em: [http://www.centrovegetariano.org/Article451Portugal:%2030%20000%20Vegetarianos Portugal%253A%2B30%2B000%2BVegetarianos.html](http://www.centrovegetariano.org/Article451Portugal:%2030%20000%20Vegetarianos%20Portugal%253A%2B30%2B000%2BVegetarianos.html)

11. Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável: Linhas de Orientação para uma Alimentação Vegetariana Saudável. DGS. Julho, 2015
12. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 906-16.
13. Larsson SC, Rafter J, Holmberg L, Bergkvist L, Wolk A. Red meat consumption and risk of cancers of the proximal colon, distal colon and rectum: the Swedish Mammography Cohort. *Int J Cancer*. 2005 Feb 20; 113(5):829-34.
14. English DR, MacInnis RJ, Hodge AM, Hopper JL, Haydon AM, Giles GG. Red meat, chicken, and fish consumption and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Sep;13(9):1509-14.
15. Oba S, Shimizu N, Nagata C, et al. The relationship between the consumption of meat, fat, and coffee and the risk of colon cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Lett* 2006; 244(2):260-7.
16. Bernstein AM, Song M, Zhang X et al. Processed and Unprocessed Red Meat and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Modification by Time. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135959.
17. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005; 293(2):172-82
18. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*. 2010; 70(6):2406-14.
19. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, et al. Meat consumption and colorectal cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 2002; 98:241-56.
20. Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2006; 119,2657-2664.

21. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer*. 2009; 125(1):171-80.

22. Smolińska K, Paluszkiewicz P. Risk of colorectal cancer in relation to frequency and total amount of red meat consumption. Systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2010; 6(4):605-10.

23. C.M. Johnson, et al. Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factors. *Cancer Causes Control*. 2013

24. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011; 6: e20456.

25. Alexander DD, Weed DL, Cushing CA, Lowe KA. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2011;20(4):293-307.

26. Alexander DD, Weed DL, Miller PE, Mohamed MA. Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science. *J Am Coll Nutr*. 2015;34(6):521-43.

27. Corpet DE. Red meat and colon cancer: should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Science* 2011; 89:310-316

28. Pierre F, Freeman A, Taché S, Van der Meer R, Corpet DE. Beef meat and blood sausage promote the formation of azoxymethane-induced mucin-depleted foci and aberrant crypt foci in rat colons. *J Nutr*. 2004

29. Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011Feb;4(2):177-84

30. Aykan NF. Red Meat and Colorectal Cancer. *Oncol Rev*. 2015 Dec 28; 9(1):288.

31. Parthasarathy DK1, Bryan NS. Sodium nitrite: the "cure" for nitric oxide insufficiency. *Meat Sci.* 2012 Nov;92(3):274-9.

32. Tricker, A. R. (1997). N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur. J. Cancer Prev.* 6: 226-268.

33. Daniel Demeyer, Birgit Mertens, Stefaan De Smet & Michèle Ulens: Mechanisms Linking Colorectal Cancer to the Consumption of (Processed) Red Meat: A Review, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2015

34. Bingham SA, Hughes R, Cross AJ. Effect of white versus red meat on endogenous N-nitrosation in the human colon and further evidence of a dose response. *J Nutr.* 2002 Nov; 132(11 Suppl):3522S-3525S Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* 2000; 21: 387-95.

35. Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* 2000; 21: 387-95.

36. Kazerouni, N., Sinha, R., Hsu, C. H., Greenberg, A. and Rothman, N. Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food Chem. Toxicol.* 39: 423-436. 2001

37. Gunter, M. J., Probst-Hensch, N. M., Cortessis, V. K., Kulldorff, M., Haile, R. W. and Sinha, R. Meat intake, cooking-related mutagens and risk of colorectal adenoma in a sigmoidoscopy-based case-control study. *Carcinogenesis* 26: 637-642. 2005

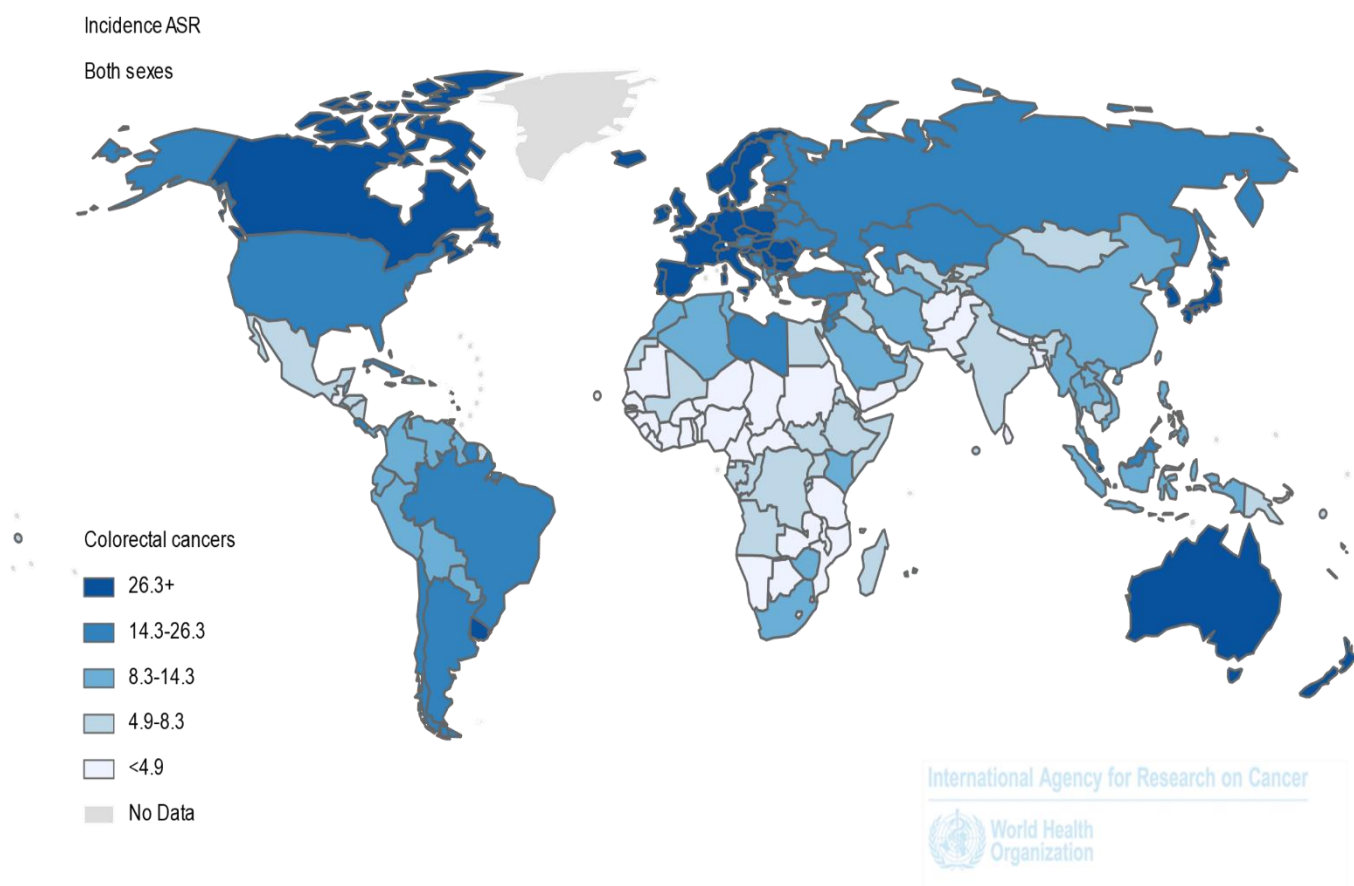
38. Lynch, A. M., Knize, M. G., Boobis, A. R., Gooderham, N. J., Davies, D. S. and Murray, S. Intra- and interindividual variability in systemic exposure in humans to 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline and 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, carcinogens present in cooked beef. *Cancer Res.* 52: 6216-6223. 1992

39. Puangsombat, K., Gadgil, P., Houser, T. A., Hunt, M. C. and Smith, J. S. Occurrence of eterocyclic amines in cooked meat products. *Meat Sci.* 90: 739-746. 2012

40. Samraj AN, Läubli H, Varki N, Varki A. Involvement of a non-human sialic Acid in human cancer. *Front Oncol.* 2014 Feb 19;4:33

41. Kostic AD, Chun E, Robertson L. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013 Aug 14;14(2):207-15.
42. Orlich MJ, Singh PN, Sabate J et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med* 2015; 175, 767-776.
43. Key TJ, Appleby PN, Crowe FL et al. Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32,491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18,298 vegetarians, and 2246 vegans. *Am J Clin Nutr*. 2014 Jul; 100(1): 378S–385S.
44. Schatzkin A, Subar AF, Thompson FE, et al. Design and serendipity in establishing a large cohort with wide dietary intake distributions: the National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2001; 154:1119–1125
45. Godos J., Bella F., Sciacca S., Galvano F.& Grosso G. Vegetarianism and breast, colorectal and prostate cancer risk: an overview and meta-analysis of cohort studies. *J Hum Nutr Diet*. 2016.
46. Béliveau R e Gingras D. Role of nutrition in preventing cancer. *Can Fam Physician*. 2007 Nov; 53(11):1905-11.
47. Magalhães B1, Bastos J, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: a case-control study from Portugal. *Eur J Cancer Prev*. 2011 Sep;20(5):389-95
48. Dinu M., Abbate R., Gensini G.F., Casini A., Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016 Feb 6:0.
49. McEvoy CT, Temple N, Woodside JV. Vegetarian diets, low-meat diets and health: a review. *Public Health Nutr* 15(12):2287-9. 2012 Dec;

Anexos



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Figura 1. Estimativa global da incidência do cancro colorectal padronizada para a idade para ambos os sexos. Fonte: GLOBOCAN 2012 (IARC)

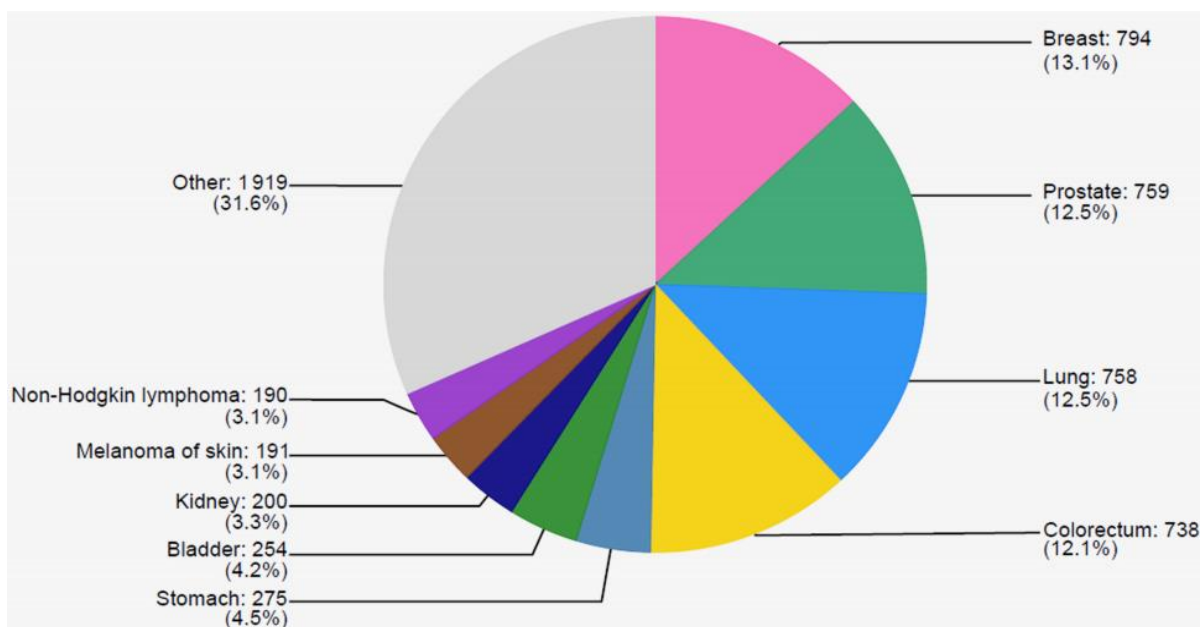


Figura 2. **Estimativa global de novos casos de diversos tipos de cancro (expressos em milhares) em países/regiões desenvolvidos, para ambos os sexos.** Fonte: Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359–86.

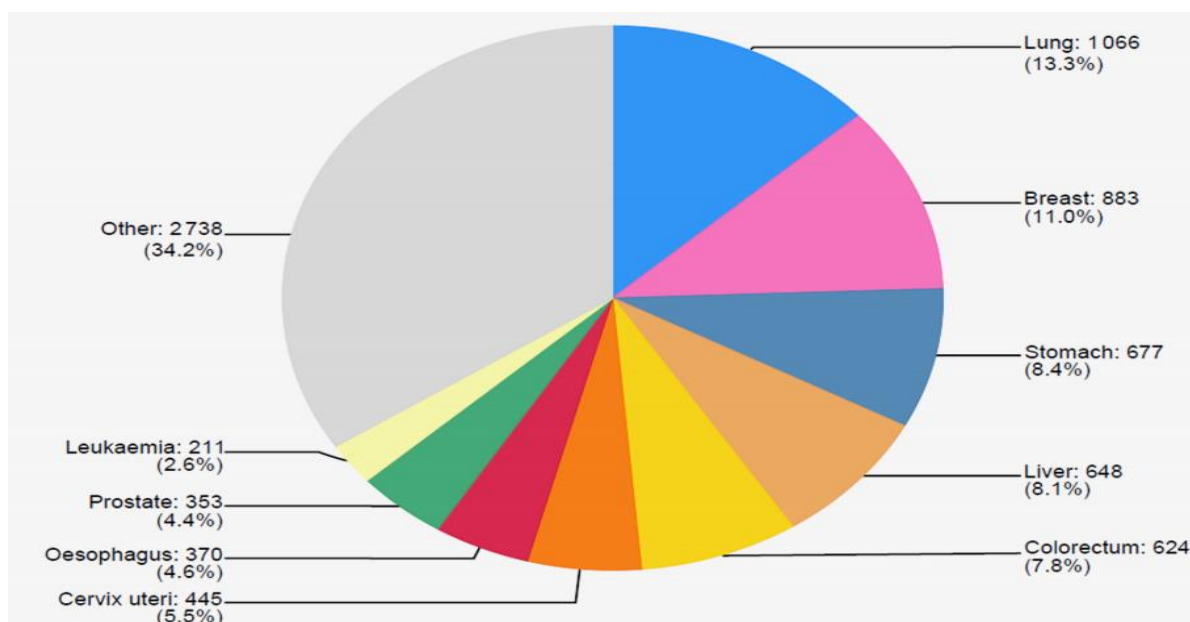


Figura 3. **Estimativa global de novos casos de diversos tipos de cancro (expressos em milhares) em países/regiões em vias de desenvolvimento, para ambos os sexos.** Fonte: Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359–86.

TAXA DE INCIDÊNCIA DE TUMORES MALIGNOS (100000 HABITANTES)		
	Taxa bruta	Taxa pad. (pop. Eur.)
Próstata	120,3	90,5
Mama	62,5	50,2
Cólon	47,6	32,1
Traqueia, Brônquios e Pulmão	35,8	26,5
Estômago	27,8	18,9
Reto	22,7	15,8
Corpo do Útero	17,8	12,4
Bexiga	17,3	11,3
Linfoma não Hodgkin	17,1	12,9
Glândula Tiroideia	15,3	13,7
Total	444,5	330,3

Tabela 1. **Taxa de incidência de tumores malignos (100000 habitantes), Portugal 2010.** Fonte: “Portugal: Doenças Oncológicas em Números – 2015 Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. DGS, fevereiro 2016”.

TUMOR MALIGNO DO CÓLON					
	2010	2011	2012	2013	2014
AMBOS OS SEXOS					
Número de óbitos	2.647	2.740	2.686	2.724	2.687
Taxa de mortalidade	25,0	26,0	25,6	26,1	25,8
Taxa de mortalidade padronizada	15,4	15,5	14,9	15,0	14,5
SEXO MASCULINO					
Número de óbitos	1.511	1.500	1.533	1.560	1.526
Taxa de mortalidade	29,9	29,8	30,6	31,4	30,9
Taxa de mortalidade padronizada	21,0	20,5	20,4	20,5	19,7
SEXO FEMININO					
Número de óbitos	1.136	1.240	1.153	1.164	1.161
Taxa de mortalidade	20,6	22,5	21,0	21,2	21,3
Taxa de mortalidade padronizada	11,2	11,8	11,0	11,1	10,7

Taxas: por 100.000 habitantes. Códigos da CID 10: C 18.

Fontes: INE, 2016

Tabela 2. **Indicadores de mortalidade relativos a tumor maligno do cólon, por sexo, em Portugal (2010 a 2014).** Fonte: Portugal: Doenças Oncológicas em Números – 2015 Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. DGS, fevereiro 2016.

TUMOR MALIGNO DA JUNÇÃO RETOSSIGMÓIDE E DO RETO					
	2010	2011	2012	2013	2014
AMBOS OS SEXOS					
Número de óbitos	1.084	1.051	1.088	1.079	1.073
Taxa de mortalidade	10,3	10,0	10,4	10,3	10,3
Taxa de mortalidade padronizada	6,5	6,1	6,2	6,1	6,0
SEXO MASCULINO					
Número de óbitos	703	661	689	653	655
Taxa de mortalidade	13,9	13,1	13,7	13,1	13,3
Taxa de mortalidade padronizada	9,9	9,2	9,3	8,9	8,6
SEXO FEMININO					
Número de óbitos	381	390	399	426	418
Taxa de mortalidade	6,9	7,1	7,3	7,8	7,7
Taxa de mortalidade padronizada	4,0	3,8	4,0	4,0	4,0

Taxas: por 100.000 habitantes. Códigos da CID 10: C19-C20.

Fontes: INE, 2016

Tabela 3. **Indicadores de mortalidade relativos a tumor maligno da junção retossigmóide e do reto.** Fonte: Portugal: Doenças Oncológicas em Números – 2015 Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. DGS, fevereiro 2016.

Author, year published	Meta-analysis center/country	Number and type of studies for red meat	RR for red meat (95% CI)*	RR for processed meat (95% CI)*
Sandhu <i>et al.</i> , 2001	UK	13 cohort	1.17 (1.05-1.31)	1.49 (1.22-1.81)
Norat <i>et al.</i> , 2002	IARC, France	14 case-control and 9 cohort	1.35 (1.21-1.51)	1.31 (1.13-1.51)
Larsson and Wolk, 2006	Karolinska Inst., Sweden	15 (13 cohort and 2 case-control)	1.28 (1.15-1.42)	1.20 (1.11-1.31)
Huxley <i>et al.</i> , 2009	Australia and Iran	26 cohort	1.21 (1.13-1.29)	1.19 (1.12-1.27)
Smolinska and Paluszkievicz, 2009	Poland	22 (12 case-control and 10 cohort)	1.21 (1.07-1.37)**	NA
Bastide <i>et al.</i> , 2011	France	5 cohort	1.18 (1.06-1.32)**	NA
Alexander <i>et al.</i> , 2011 and 2015	USA, Mexico	27 cohort	1.11 (1.03-1.19)	NA
Chan <i>et al.</i> , 2011	UK and Netherlands	24 (2 case-cohort, 3 nested case-control and 19 cohort)	1.22 (1.11-1.34)	1.17 (1.09-1.25)
Johnson <i>et al.</i> , 2013	USA	14 (8 case-control and 6 cohort)	1.13 (1.09-1.16)***	1.09 (0.93-1.25)***
Bernstein <i>et al.</i> , 2015	USA, China, Vietnam	2 cohort	1.06 (0.97-1.16)****	1.15 (1.01-1.32)****

RR, relative risk; CI, confidence interval; NA, not available. *Highest *versus* lowest intake; **only for colon cancer, not for rectum; ***5 *versus* 0 servings/week; ****multivariable-adjusted hazard ratio.

Tabela 4. **Meta-análise para a associação entre carne vermelha e processada e o risco de cancro colorectal.** Fonte: Aykan NF. Read meat and colorectal cancer. Oncology Reviews 2015; volume 9:288. Int J cancer. 2015

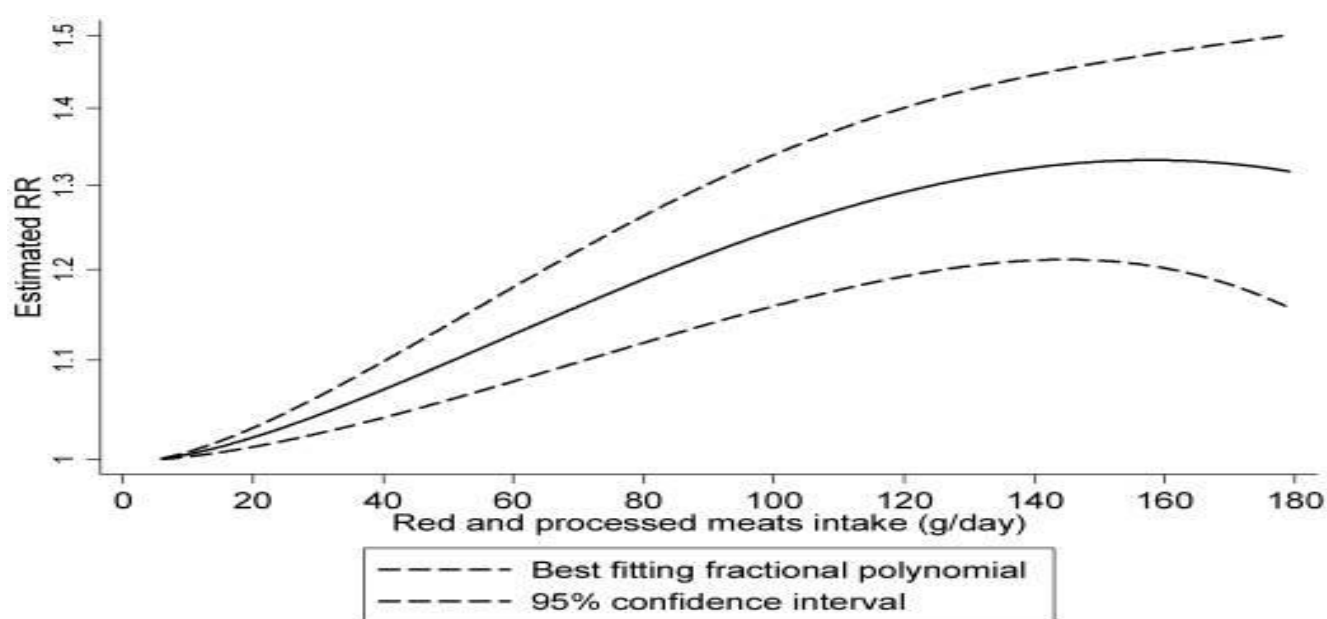
Author, year published	Study center/country	Study type	Relative risk (95% CI) for CRC					
			Beef	P for trend	Lamb	P for trend	Pork	P for trend
Brink <i>et al.</i> , 2005	Netherlands	Cohort	1.36 (0.96-1.93)*	0.08	NA	-	0.72 (0.51-1.02)**	0.05
Norat <i>et al.</i> , 2005	EPIC (Europe)	Cohort	1.03 (0.86-1.24)	0.76	1.22 (0.96-1.55)	0.03	1.18 (0.95-1.48)	0.02
Sato <i>et al.</i> , 2006	Japan	Cohort	0.93 (0.67-1.30)	0.63	NA	-	1.13 (0.79-1.74)	0.31
Takachi <i>et al.</i> , 2011	Japan	Cohort	1.62 (1.12-2.34)***	0.04	NA	-	1.42 (0.99-2.04)***	0.05
Egeberg <i>et al.</i> , 2013	Denmark	Cohort	0.75 (0.52-1.09)*****	0.03	1.35 (1.07-1.71)****	0.01	1.63 (1.11-2.39)*****	0.03

CI, confidence interval; CRC, colorectal cancer; EPIC, the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition trial; NA, not available. *Only for K-ras wt colon tumors; **only for K-ras wt colon and rectal tumors; ***only for colon cancer in women; ****RR for colon cancer; *****RR for rectal cancer.

Tabela 5. Subtipos de carne vermelha e risco de cancro colorectal. Fonte: Aykan NF. Read meat and colorectal cancer. *Oncology Reviews* 2015; volume 9:288. *Int J cancer*. 2015

"Dis-moi ce que tu manges, je te dirai ce que tu es."

Anthelme Brillat-Savarin, 1826



30

Figura 4. Meta-análise da relação dose-resposta não-linear do consumo de carne vermelha e carne processada e o risco de cancro colorectal. Fonte: Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. PLoS One 2011; 6: e20456